

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. August 2001 (16.08.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/58883 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 239/54**

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP01/00795**

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. Januar 2001 (25.01.2001)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
100 05 284.3 7. Februar 2000 (07.02.2000) **DE**

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BAYER AKTIENGESellschaft [DE/DE];**
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **ANDREE, Roland**
[DE/DE]; Dechant-Miebach-Weg 37, 40764 Langenfeld
(DE). **HOISCHEN, Dorothee [DE/DE];** Hortensien-
str. 31, 40474 Düsseldorf (DE). **HUPPERTS, Achim**
[DE/DE]; Moltkestr. 57, 40477 Düsseldorf (DE).

LINKER, Karl-Heinz [DE/DE]; Kurt-Schumacher-Ring
56, 51377 Leverkusen (DE). **WEINTRITT, Holger**
[DE/DE]; Louveciennestr. 91, 40764 Langenfeld (DE).
WROBLOWSKY, Heinz-Jürgen [DE/DE]; Virneburgstr.
73, 40764 Langenfeld (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).**

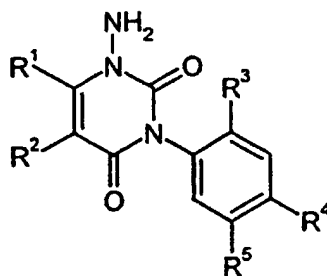
(81) Bestimmungsstaaten (national): **AE, AG, AL, AM, AT,**
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): **ARIPO-Patent (GH,**
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: **METHOD FOR THE PRODUCTION OF 1-AMINO-3-ARYL-URACILS**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 1-AMINO-3-ARYL-URACILEN**



(I)

(57) Abstract: The invention concerns a novel method for the
production of 1-amino-3-aryl-uracil of formula (I), wherein R¹
represents optionally substituted alkyl; R² represents hydrogen,
nitro, cyano, halogen or optionally substituted alkyl; R³ represents
hydrogen, nitro, cyano or halogen; R⁴ represents hydrogen,
nitro, cyano, carbamoyl, thiocarbamoyl, hydroxy, halogen
or optionally substituted alkyl, alkoxy or benzoyloxy and R⁵
represents hydrogen, hydroxy, mercapto, amino, hydroxyamino,
nitro, cyano, carboxy, carbamoyl, Thiocarbamoyl, halogen or
one of the following groupings: -R⁶, -Q-R⁶, -NH-R⁶, -NH-O-R⁶,
-NH-SO₂-R⁶, -N(SO₂-R⁶)₂, -CQ¹-R⁷, -CQ¹-Q²-R⁶, -CQ¹-NH-R⁶,
-Q²-CQ¹-R⁶, -Q²-CQ¹-Q²-R⁶, -NH-CQ¹-R⁶, -N(SO₂-R⁶)-(CQ¹-R⁶),

-NH-CQ¹-Q²-R⁶, -Q²-CQ¹-NH-R⁶, wherein Q represents O, S, SO or SO₂, Q¹ and Q² independently represent O or S and R represents
optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heterocyclyl or heterocyclylalkyl.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 1-Amino-3-aryl-uracile der Formel (I) in
welcher R¹ für gegebenenfalls substituiertes Alkyl steht, R² für Wasserstoff, Nitro, Cyano, Halogen oder gegebenenfalls substituiertes
Alkyl steht, R³ für Wasserstoff, Nitro, Cyano oder Halogen steht, R⁴ für Wasserstoff, Nitro, Cyano, Carbamoyl, Thiocarbamoyl,
Hydroxy, Halogen oder jeweils gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Alkoxy oder Benzoyloxy steht, und R⁵ für Wasserstoff, Hydroxy,
Mercapto, Amino, Hydroxyamino, Nitro, Cyano, Carboxy, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, Halogen, oder für eine der nachstehenden
Gruppierungen -R⁶, -Q-R⁶, -NH-R⁶, -NH-O-R⁶, -NH-SO₂-R⁶, -N(SO₂-R⁶)₂, -CQ¹-R⁷, -CQ¹-Q²-R⁶, -CQ¹-NH-R⁶, -Q²-
CQ¹-R⁶, -NH-CQ¹-R⁶, -N(SO₂-R⁶)-(CQ¹-R⁶), -NH-CQ¹-Q²-R⁶, -Q²-CQ¹-NH-R⁶ steht, worin Q für O, S, SO oder SO₂ steht,
Q¹ und Q² unabhängig voneinander für O oder S stehen, und R für jeweils gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkynyl,
Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Aryl, Arylalkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclylalkyl steht.

EXPRESS MAIL NO. ER 190769769US

WO 01/58883 A1



Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

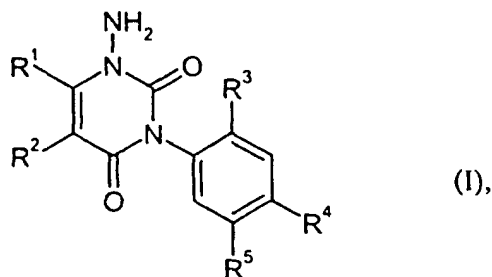
Verfahren zur Herstellung von 1-Amino-3-aryl-uracilen

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 1-Amino-3-aryl-uracilen, welche als agrochemische Wirkstoffe oder als Zwischenprodukte zur Herstellung von Wirkstoffen bekannt sind.

Es ist bekannt, dass man 1-Amino-3-aryl-uracile erhält, wenn man 3-Aryl-uracile mit 1-Aminooxy-2,4-dinitro-benzol umsetzt (vgl. WO-A-94/04511, WO-A-95/29168, WO-A-96/36614, WO-A-97/05116, WO-A-98/06706, WO-A-98/25909). Die Aminierung mit 1-Aminooxy-2,4-dinitro-benzol erfordert jedoch hohe Überschüsse dieses Aminierungsmittels und liefert in vielen Fällen bei langer Umsetzungsdauer nur unbefriedigende Ausbeuten.

Es ist auch bekannt, dass an Stelle von 1-Aminooxy-2,4-dinitro-benzol auch 2-Aminooxysulfonyl-1,3,5-trimethyl-benzol (O-Mesitylensulfonyl-hydroxylamin) zur N-Aminierung eingesetzt werden kann (vgl. WO-A-97/08170, US-A-5661108). Ausbeute und Qualität der hierbei erhaltenen Produkte sind jedoch nicht ganz befriedigend.

Es wurde nun gefunden, dass man 1-Amino-3-aryl-uracile der Formel (I)

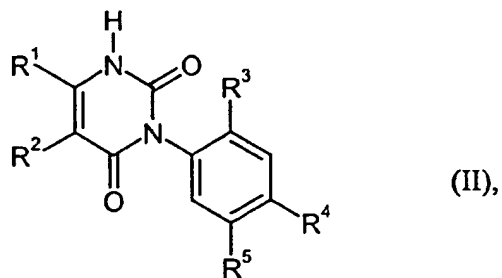


in welcher

R¹ für gegebenenfalls substituiertes Alkyl steht,

- R^2 für Wasserstoff, Nitro, Cyano, Halogen oder gegebenenfalls substituiertes Alkyl steht,
- R^3 für Wasserstoff, Nitro, Cyano oder Halogen steht,
- 5 R^4 für Wasserstoff, Nitro, Cyano, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, Hydroxy, Halogen oder jeweils gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Alkoxy oder Benzoyloxy steht, und
- 10 R^5 für Wasserstoff, Hydroxy, Mercapto, Amino, Hydroxyamino, Nitro, Cyano, Carboxy, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, Halogen, oder für eine der nachstehenden Gruppierungen
- 15 $-R^6$, $-Q-R^6$, $-NH-R^6$, $-NH-O-R^6$, $-NH-SO_2-R^6$, $-N(SO_2R^6)_2$, $-CQ^1-R^7$, $-CQ^1-Q^2-R^6$, $-CQ^1-NH-R^6$, $-Q^2-CQ^1-R^6$, $-Q^2-CQ^1-Q^2-R^6$, $-NH-CQ^1-R^6$, $-N(SO_2-R^6)-(CQ^1-R^6)$, $-NH-CQ^1-Q^2-R^6$, $-Q^2-CQ^1-NH-R^6$
- steht, worin
- 20 Q für O, S, SO oder SO_2 steht,
- Q^1 und Q^2 unabhängig voneinander für O oder S stehen, und
- 25 R^6 für jeweils gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Aryl, Arylalkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclylalkyl steht,

in guten Ausbeuten und in guter Qualität erhält, wenn man 3-Aryl-uracile der Formel (II)

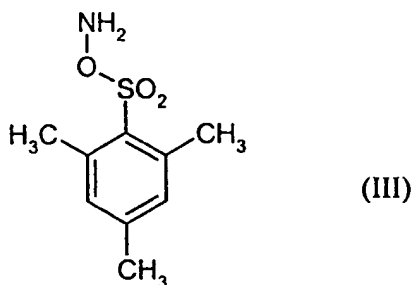


in welcher

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben,

5

mit 2-Aminooxysulfonyl-1,3,5-trimethyl-benzol (O-Mesitylsulfonyl-hydroxylamin) der Formel (III)



10 gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionshilfsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels bei Temperaturen zwischen -50°C und 80°C umgesetzt.

15 Überraschenderweise können die 1-Amino-3-aryl-uracile der allgemeinen Formel (I) nach dem erfindungsgemäßen Verfahren bei erheblich verkürzter Umsetzungsdauer in wesentlich besseren Ausbeuten (im Vergleich mit dem bekannten Verfahren unter Verwendung von 1-Aminooxy-2,4-dinitro-benzol) erhalten werden.

20 Da die Raum-Zeit-Ausbeuten beim erfindungsgemäßen Verfahren im Vergleich mit der vorbekannten Methodik stark verbessert sind, stellt es eine wesentliche Bereicherung des Standes der Technik dar.

Bevorzugte Bedeutungsbereiche der oben und nachstehend definierten Gruppierungen, Reste oder Substituenten werden im Folgenden angegeben.

- 5 R^1 steht bevorzugt für gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.
- R^2 steht bevorzugt für Wasserstoff, Nitro, Cyano, Halogen oder gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.
- 10 R^3 steht bevorzugt für Wasserstoff, Nitro, Cyano, Fluor, Chlor oder Brom.
- R^4 steht bevorzugt für Wasserstoff, Nitro, Cyano, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, Hydroxy, Halogen, für jeweils gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, oder für gegebenenfalls durch Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy substituiertes Benzoyloxy.
- 15 R^5 steht bevorzugt für Wasserstoff, Hydroxy, Mercapto, Amino, Hydroxyamino, Nitro, Cyano, Carboxy, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, Halogen, oder für eine der nachstehenden Gruppierungen
- 20 $-R^6$, $-Q-R^6$, $-NH-R^6$, $-NH-O-R^6$, $-NH-SO_2-R^6$, $-N(SO_2R^6)_2$, $-CQ^1-R^6$, $-CQ^1-Q^2-R^6$, $-CQ^1-NH-R^6$, $-Q^2-CQ^1-R^6$, $-Q^2-CQ^1-Q^2-R^6$, $-NH-CQ^1-R^6$, $-N(SO_2-R^6)(CQ^1-R^6)$, $-NH-CQ^1-Q^2-R^6$, $-Q^2-CQ^1-NH-R^6$
- 25 worin bevorzugt
- Q für O, S, SO oder SO_2 steht.
- 30 Q^1 und Q^2 unabhängig voneinander für O oder S stehen, und

R⁶ für gegebenenfalls durch Cyano, Halogen, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkyl-carbonyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl oder C₁-C₄-Alkylamino-carbonyl substituiertes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen steht,

5

oder für jeweils gegebenenfalls durch Cyano, Carboxy, Halogen, C₁-C₄-Alkyl-carbonyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl oder C₁-C₄-Alkylamino-carbonyl substituiertes Alkenyl oder Alkynyl mit jeweils 2 bis 6 Kohlenstoffatomen steht,

10

oder für jeweils gegebenenfalls durch Cyano, Carboxy, Halogen, C₁-C₄-Alkyl-carbonyl oder C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl substituiertes Cycloalkyl oder Cycloalkylalkyl mit jeweils 3 bis 6 Kohlenstoffatomen in der Cycloalkylgruppe und gegebenenfalls 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil steht,

15

oder für jeweils gegebenenfalls einfach bis dreifach durch Hydroxy, Mercapto, Amino, Cyano, Carboxy, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkylthio, C₁-C₄-Alkylsulfinyl, C₁-C₄-Alkylsulfonyl, C₁-C₄-Alkylamino und/oder Dimethylamino substituiertes Aryl oder Arylalkyl mit jeweils 6 oder 10 Kohlenstoffatomen in der Arylgruppe und gegebenenfalls 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil steht,

20

25

oder für jeweils gegebenenfalls einfach bis dreifach durch Hydroxy, Mercapto, Amino, Cyano, Carboxy, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkylthio, C₁-C₄-Alkylsulfinyl, C₁-C₄-Alkylsulfonyl, C₁-C₄-Alkylamino und/oder Dimethylamino substituiertes Heterocyclyl oder Heterocyclylalkyl mit 2

30

bis 6 Kohlenstoffatomen und 1 bis 3 Stickstoffatomen und/oder 1 oder 2 Sauerstoffatomen und/oder einem Schwefelatom in der Heterocyclgruppe und gegebenenfalls 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil steht.

5

R^1 steht besonders bevorzugt für jeweils gegebenenfalls durch Fluor und/oder Chlor substituiertes Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl.

10

R^2 steht besonders bevorzugt für Wasserstoff, Nitro, Cyano, Fluor, Chlor, Brom, oder für jeweils gegebenenfalls durch Fluor und/oder Chlor substituiertes Methyl oder Ethyl.

R^3 steht besonders bevorzugt für Wasserstoff, Fluor oder Chlor.

15

R^4 steht besonders bevorzugt für Wasserstoff, Nitro, Cyano, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, oder für jeweils gegebenenfalls durch Fluor und/oder Chlor substituiertes Methyl oder Methoxy.

20

R^5 steht besonders bevorzugt für Wasserstoff, Hydroxy, Mercapto, Amino, Hydroxyamino, Nitro, Cyano, Carboxy, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, Fluor, Chlor, Brom, Iod, oder für eine der nachstehenden Gruppierungen

25

$-R^6$, $-Q-R^6$, $-NH-R^6$, $-NH-O-R^6$, $-NH-SO_2-R^6$, $-N(SO_2R^6)_2$,
 $-CQ^1-R^7$, $-CQ^1-Q^2-R^6$, $-CQ^1-NH-R^6$, $-Q^2-CQ^1-R^6$, $-Q^2-CQ^1-Q^2-R^6$,
 $-NH-CQ^1-R^6$, $-N(SO_2-R^6)(CQ^1-R^6)$, $-NH-CQ^1-Q^2-R^6$, $-Q^2-CQ^1-NH-R^6$

worin besonders bevorzugt

Q für O, S, SO oder SO_2 steht,

30

Q^1 und Q^2 unabhängig voneinander für O oder S stehen, und

- 5 R^6 für jeweils gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor, Methoxy, Ethoxy, Methylthio, Ethylthio, Acetyl, Propionyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Methylaminocarbonyl oder Ethylaminocarbonyl substituiertes Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, n-, i-, s- oder t-Butyl steht,
- 10 oder für jeweils gegebenenfalls durch Cyano, Carboxy, Fluor, Chlor, Brom, Acetyl, Propionyl, n- oder i-Butyryl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n- oder i-Propoxycarbonyl, Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, n- oder i-Propylaminocarbonyl substituiertes Propenyl, Butenyl, Propinyl oder Butinyl steht,
- 15 oder für jeweils gegebenenfalls durch Cyano, Carboxy, Fluor, Chlor, Brom, Acetyl, Propionyl, Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl substituiertes Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl, Cyclopentylmethyl oder Cyclohexylmethyl steht,
- 20 oder für jeweils gegebenenfalls einfach bis dreifach durch Hydroxy, Mercapto, Amino, Cyano, Carboxy, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Methylthio, Ethylthio, Difluormethylthio, Trifluormethylthio, Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, Methylsulfonyl, Methylamino, Ethylamino und/oder Dimethylamino substituiertes Phenyl, Benzyl oder Phenylethyl steht,
- 25 oder für jeweils gegebenenfalls einfach oder zweifach durch Hydroxy, Mercapto, Amino, Cyano, Carboxy, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, n-, i-, s- oder t-Butyl, Difluormethyl, Dichlormethyl, Trifluormethyl, Trichlormethyl, Chlordifluormethyl, Fluordichlormethyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, Trifluor-
- 30

methoxy, Methylthio, Ethylthio, Difluormethylthio, Trifluormethylthio, Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Methylamino, Ethylamino und/oder Dimethylamino substituiertes Heterocyclyl oder Heterocyclylalkyl aus der Reihe Oxiranyl, Oxetanyl, Furyl, Tetrahydrofuryl, Dioxolanyl, Thienyl, Tetrahydrothienyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Triazinyl, Pyrazolylmethyl, Furylmethyl, Thienylmethyl, Oxazolylmethyl, Isoxazolylmethyl, Thiazolylmethyl, Pyridinylmethyl, Pyrimidinylmethyl steht.

R^1 steht ganz besonders bevorzugt für Fluor oder Chlor.

R^2 steht ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff, Chlor oder Methyl.

R^3 steht ganz besonders bevorzugt für Fluor oder Chlor.

R^4 steht ganz besonders bevorzugt für Cyano, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl.

R^5 steht ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Nitro, Cyano, Carboxy, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, Fluor, Chlor, Brom, oder für eine der nachstehenden Gruppierungen

$-R^6$, $-Q-R^6$, $-N(SO_2R^6)_2$, $-CQ^1-R^6$, $-CQ^1-Q^2-R^6$, $-CQ^1-NH-R^6$, $-Q^2-CQ^1-R^6$, $-Q^2-CQ^1-Q^2-R^6$, $-N(SO_2-R^6)(CQ^1-R^6)$,

worin besonders bevorzugt

Q für O, S, SO oder SO_2 steht,

Q^1 und Q^2 unabhängig voneinander für O oder S stehen, und

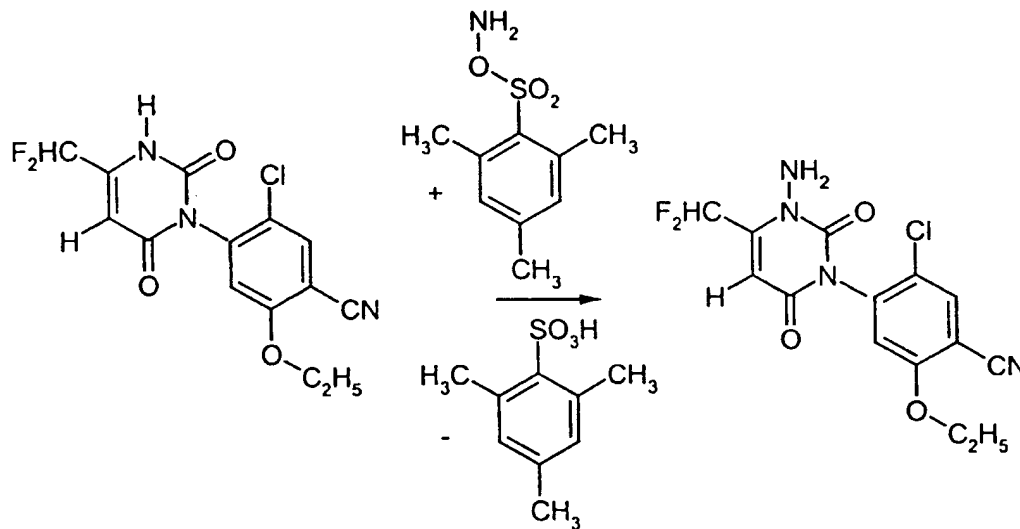
- 5 R^6 für jeweils gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor, Methoxy, Ethoxy, Methylthio, Ethylthio, Acetyl, Propionyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Methylaminocarbonyl oder Ethylaminocarbonyl substituiertes Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl steht,
- 10 oder für jeweils gegebenenfalls durch Cyano, Carboxy, Fluor, Chlor, Brom, Acetyl, Propionyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n- oder i-Propoxycarbonyl, Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, n- oder i-Propylaminocarbonyl substituiertes Propenyl, Butenyl, Propinyl oder Butinyl steht,
- 15 oder für jeweils gegebenenfalls durch Cyano, Carboxy, Fluor, Chlor, Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl substituiertes Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl, Cyclopentylmethyl oder Cyclohexylmethyl steht,
- 20 oder für jeweils gegebenenfalls einfach bis dreifach durch Hydroxy, Mercapto, Amino, Cyano, Carboxy, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Methylthio, Ethylthio, Difluormethylthio, Trifluormethylthio, Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl oder Methylsulfonyl substituiertes Phenyl, Pyridin-2-yl, Pyridin-3-yl, Pyridin-4-yl, Thien-2-yl,
- 25 Thien-3-yl oder Benzyl steht.

R^2 steht am meisten bevorzugt für Wasserstoff.

R^3 steht am meisten bevorzugt für Fluor.

30 R^4 steht am meisten bevorzugt für Cyano, Brom oder Trifluormethyl.

Verwendet man beispielsweise 1-(2-Chlor-4-cyano-5-ethoxy-phenyl)-3,6-dihydro-2,6-dioxo-4-difluormethyl-1(2H)-pyrimidin und 2-Aminooxysulfonyl-1,3,5-trimethyl-benzol als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsablauf beim erfindungsgemäßen Verfahren durch das folgende Formelschema skizziert werden:



Die beim erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) als Ausgangsstoffe zu verwendenden 3-Aryl-uracile sind durch die Formel (II) allgemein definiert. In der allgemeinen Formel (II) haben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 vorzugsweise diejenigen Bedeutungen, die bereits oben im Zusammenhang mit der Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) als bevorzugt, besonders bevorzugt, ganz besonders bevorzugt oder am meisten bevorzugt für R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 angegeben worden sind.

Die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel (II) sind bekannt und/oder können nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden (vgl. EP-A-408382, EP-A-473551, EP-A-648749, US-A-5169430, WO-A-91/00278, WO-A-95/29168, WO-A-95/30661, WO-A-96/35679).

Die beim erfindungsgemäßen Verfahren weiter als Ausgangsstoff zu verwendende Verbindung 2-Aminooxysulfonyl-1,3,5-trimethyl-benzol (O-Mesitylsulfonyl-hydroxylamin) der Formel (III) ist ebenfalls bekannt und/oder kann nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden (vgl. J. Org. Chem. 1973 (38), 1239-1241; 5 Synthesis 1972, 140; loc. cit. 1975, 788-789).

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von 1-Amino-3-aryl-uracilen wird vorzugsweise unter Verwendung eines Reaktionshilfsmittels durchgeführt. Als Reaktionshilfsmittel kommen hierbei im Allgemeinen die üblichen anorganischen oder 10 organischen Basen oder Säureakzeptoren in Betracht. Hierzu gehören beispielsweise Alkalimetall- oder Erdalkalimetall- -acetate, -amide, -carbonate, -hydrogencarbonate, -hydride, -hydroxide oder -alkanolate, wie beispielsweise Natrium-, Kalium- oder Calcium-acetat, Lithium-, Natrium-, Kalium- oder Calcium-amid, Natrium-, Kalium- oder Calcium-carbonat, Natrium-, Kalium- oder Calcium-hydrogencarbonat, 15 Lithium-, Natrium-, Kalium- oder Calcium-hydrid, Lithium-, Natrium-, Kalium- oder Calcium-hydroxid, Natrium- oder Kalium- -methanolat, -ethanolat, -n- oder -i-propanolat, -n-, -i-, -s- oder -t-butanolat; weiterhin auch basische organische Stickstoffverbindungen, wie beispielsweise Trimethylamin, Triethylamin, Tripropylamin, Tributylamin, Ethyl-diisopropylamin, N,N-Dimethyl-cyclohexylamin, Dicyclohexylamin, 20 Ethyl-dicyclohexylamin, N,N-Dimethyl-anilin, N,N-Dimethyl-benzylamin, Pyridin, 2-Methyl-, 3-Methyl-, 4-Methyl-, 2,4-Dimethyl-, 2,6-Dimethyl-, 3,4-Dimethyl- und 3,5-Dimethyl-pyridin, 5-Ethyl-2-methyl-pyridin, 4-Dimethylamino-pyridin, N-Methyl-piperidin, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]-octan (DABCO), 1,5-Diazabicyclo[4,3,0]-non-5-en (DBN), oder 1,8 Diazabicyclo[5,4,0]-undec-7-en (DBU).

25

Als bevorzugte Reaktionshilfsmittel seien Natrium- und Kalium-carbonat sowie Natrium- und Kalium-hydrogencarbonat genannt.

30

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wird vorzugsweise unter Verwendung eines Verdünnungsmittels durchgeführt. Als Verdünnungsmittel kommen hierbei neben Wasser vor allem inerte

organische Lösungsmittel in Betracht. Hierzu gehören insbesondere aliphatische, alicyclische oder aromatische, gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Benzin, Benzol, Toluol, Xylol, Chlorbenzol, Dichlorbenzol, Petrol-
ether, Hexan, Cyclohexan, Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff; Ether,
5 wie Diethylether, Diisopropylether, Methyl-t-butylether, Methyl-t-pentylether, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Ethylenglykoldimethyl- oder -diethylether; Ketone, wie Aceton, Butanon, Methyl-isobutyl-eton; Nitrile, wie Acetonitril, Propionitril oder Butyronitril; Amide, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methyl-formanilid, N-Methyl-pyrrolidon oder Hexamethylphosphorsäuretriamid;
10 Ester wie Essigsäuremethylester oder Essigsäureethylester, Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid, Alkohole, wie Methanol, Ethanol, n- oder i-Propanol, Ethylenglykolmonomethylether, Ethylenglykolmonoethylether, Diethylenglykolmonomethylether, Diethylenglykolmonoethylether, deren Gemische mit Wasser oder reines Wasser.

15 Als besonders bevorzugte Verdünnungsmittel seien aprotisch polare organische Lösungsmittel, wie z.B. Dichlormethan, Chloroform, Diisopropylether, Methyl-t-butylether, Methyl-t-pentylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Ethylenglykoldimethyl- oder -diethylether, Aceton, Butanon, Methyl-isobutyl-eton, Acetonitril, Propionitril, Butyronitril, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methyl-formanilid,
20 N-Methyl-pyrrolidon, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Essigsäuremethylester, Essigsäureethylester oder Dimethylsulfoxid genannt.

Die Reaktionstemperaturen können bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens in einem größeren Bereich variiert werden. Im Allgemeinen arbeitet man
25 bei Temperaturen zwischen -50°C und +80°C, vorzugsweise zwischen -30°C und +60°C, insbesondere zwischen -10°C und +40°C.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen unter Normaldruck durchgeführt. Es ist jedoch auch möglich, das erfindungsgemäße Verfahren unter erhöhtem
30 oder vermindertem Druck - im allgemeinen zwischen 0,1 bar und 10 bar - durchzuführen.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt man je Mol 3-Aryl-uracil der allgemeinen Formel (II) im allgemeinen zwischen 1 und 3 Mol, vorzugsweise zwischen 1,5 und 2,5 Mol 2-Aminooxy-1,3,5-trimethyl-benzol (O-Mesitylensulfonyl-hydroxylamin) der Formel (III) ein.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird das 3-Aryl-uracil der allgemeinen Formel (II) mit einem Reaktionshilfsmittel in einem geeigneten Verdünnungsmittel vorgelegt und das 2-Aminooxy-1,3,5-trimethyl-benzol (O-Mesitylensulfonyl-hydroxylamin) der Formel (III) wird langsam dazugegeben. Die Zugabe kann auch in mehreren Portionen über mehrere Stunden verteilt erfolgen. Die Reaktionsmischung wird bis zum Ende der Umsetzung gerührt.

Die Aufarbeitung kann nach üblichen Methoden durchgeführt werden. Beispielsweise wird die Reaktionsmischung auf etwa die gleiche Volumenmenge 10%iger wässriger Ammoniumchlorid-Lösung gegossen und dann mit einem mit Wasser praktisch nicht mischbaren organischen Lösungsmittel geschüttelt. Die organische Phase wird dann mit Wasser oder mit einer gesättigten wässrigen Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und filtriert. Vom Filtrat wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck sorgfältig abdestilliert. Das als Rückstand erhaltene Rohprodukt kann auf übliche Weise weiter gereinigt werden.

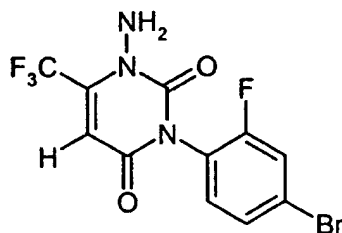
Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren herzustellenden 1-Amino-3-aryl-uracile können als agrochemische Wirkstoffe oder als Zwischenprodukte zur Herstellung von Wirkstoffen verwendet werden (vgl. WO-A-94/04511, WO-A-95/29168, WO-A-96/36614, WO-A-97/05116, WO-A-98/06706, WO-A-98/25909).

Die Bestimmung des in Beispiel 1 angegebenen logP-Wertes erfolgte gemäß EEC-Directive 79/831 Annex V.A8 durch HPLC (High Performance Liquid Chromatography) an einer Phasenumkehrsäule (C 18). Temperatur: 43°C.

(a) Eluenten für die Bestimmung im sauren Bereich: 0,1% wässrige Phosphorsäure, Acetonitril; linearer Gradient von 10% Acetonitril bis 90% Acetonitril - entsprechende Messergebnisse sind in Tabelle 1 mit ^{a)} markiert.

- 5 (b) Eluenten für die Bestimmung im neutralen Bereich: 0,01-molare wässrige Phosphatpuffer-Lösung, Acetonitril; linearer Gradient von 10% Acetonitril bis 90% Acetonitril - entsprechende Messergebnisse sind in Tabelle 1 mit ^{b)} markiert.

- 10 Die Eichung erfolgte mit unverzweigten Alkan-2-onen (mit 3 bis 16 Kohlenstoffatomen), deren logP-Werte bekannt sind (Bestimmung der logP-Werte anhand der Retentionszeiten durch lineare Interpolation zwischen zwei aufeinanderfolgenden Alkanonen).

Herstellungsbeispiele:Beispiel 1

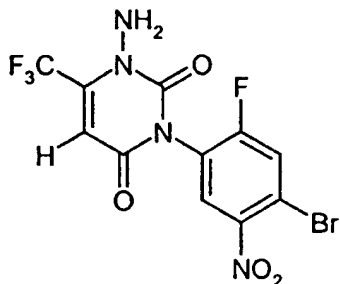
5

0,50 g (1,5 mMol) 3-(4-Brom-2-fluor-phenyl)-6-trifluormethyl-2,4(1H,3H)-pyrimidin-2-one werden mit 0,24 g (1,8 mMol) Kaliumcarbonat in 50 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und zu dieser Mischung werden bei 0°C 0,60 g (2,8 mMol) 2-Aminooxysulfonyl-1,3,5-trimethyl-benzol (O-Mesitylsulfonyl-hydroxylamin) unter Rühren
10 gegeben. Die Reaktionsmischung wird dann nach Entfernen des Kühlmittels 18 Stunden bei Raumtemperatur (ca. 20°C) gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung in eine 10%ige wässrige Ammoniumchlorid-Lösung gegossen und dann mit Essigsäureethylester im Scheidetrichter geschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit
15 Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Vom Filtrat wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck sorgfältig abdestilliert. Der Rückstand wird mit i-Propanol digeriert und das hierbei kristallin angefallene Produkt durch Absaugen isoliert.

Man erhält 0,27 g (49% der Theorie) 1-Amino-3-(4-brom-2-fluor-phenyl)-6-trifluormethyl-2,4(1H,3H)-pyrimidin-2-one.
20

LogP = 2,41 (bei pH=2,3).

¹H-NMR (DMSO-D₆, δ): 6,42 ppm (s).

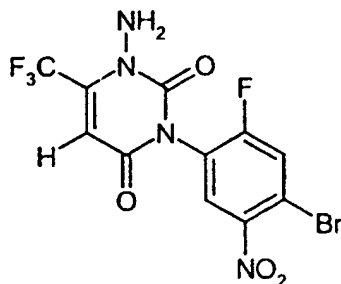
Beispiel 2

1,0 g (2,5 mMol) 3-(4-Brom-2-fluor-5-nitro-phenyl)-6-trifluormethyl-2,4(1H,3H)-
5 pyrimidindion werden mit 0,30 g (3,8 mMol) Natriumhydrogencarbonat und 0,5 g
Natriumsulfat in 50 ml Dichlormethan vorgelegt und diese Mischung wird 15
Minuten bei Raumtemperatur (ca. 20°C) gerührt. Dann werden 0,90 g (4,2 mMol) 2-
Aminooxysulfonyl-1,3,5-trimethyl-benzol (O-Mesitylsulfonyl-hydroxylamin)
unter Rühren dazu gegeben und die Reaktionsmischung wird 18 Stunden bei Raum-
10 temperatur gerührt. Es werden dann 0,2 g (0,9 mMol) 2-Aminooxysulfonyl-1,3,5-tri-
methyl-benzol dazu gegeben und die Mischung wird weitere 2 Stunden bei Raum-
temperatur gerührt. Dann werden noch einmal weitere 0,2 g (0,9 mMol) 2-Amino-
oxysulfonyl-1,3,5-trimethyl-benzol dazu gegeben und die Mischung wird weitere 2
Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Mischung auf etwa die
15 gleiche Volumenmenge 1N-Salzsäure gegossen. Es wird dann dreimal mit Essig-
säureethylester extrahiert; die vereinigten organischen Phasen werden mit Natrium-
sulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wird im Wasserstrahlvakuum eingeeengt und
der Rückstand (1,4 g) säulenchromatografisch (Kieselgel, Chloroform/Essigsäure-
ethylester, Vol. 2/1) gereinigt. Nach Abdestillieren der Eluentien im Wasserstrahl-
20 vakuum wird der Rückstand (1,0 g) mit Diethylether/Diisopropylether digeriert und
das kristalline Produkt durch Absaugen isoliert.

Man erhält 0,65 g (63% der Theorie) 1-Amino-3-(4-brom-2-fluor-5-nitro-phenyl)-6-
trifluormethyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion vom Schmelzpunkt 165°C.

25

¹H-NMR (DMSO-D₆, δ): 6,47 ppm (s).

Beispiel 3

1,0 g (2,5 mMol) 3-(4-Brom-2-fluor-5-nitro-phenyl)-6-trifluormethyl-2,4(1H,3H)-
5 pyrimidindion werden mit 0,30 g (3,8 mMol) Natriumhydrogencarbonat und 1,0 g
Natriumsulfat in 50 ml Essigsäureethylester vorgelegt und zu dieser Mischung
werden nach 15-minütigem Rühren bei Raumtemperatur (ca. 20°C) 0,90 g (4,2
mMol) 2-Aminooxysulfonyl-1,3,5-trimethyl-benzol (O-Mesitylsulfonyl-hydroxyl-
amin) unter Rühren gegeben. Die Reaktionsmischung wird 18 Stunden bei Raum-
10 temperatur gerührt. Es werden dann 0,2 g (0,9 mMol) 2-Aminooxysulfonyl-1,3,5-tri-
methyl-benzol dazu gegeben und die Mischung wird weitere 2 Stunden bei Raum-
temperatur gerührt. Dann werden noch einmal weitere 0,2 g (0,9 mMol) 2-Amino-
oxysulfonyl-1,3,5-trimethyl-benzol dazu gegeben und die Mischung wird weitere 2
Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Mischung auf etwa die
15 gleiche Volumenmenge 1N-Salzsäure gegossen. Es wird dann dreimal mit Essig-
säureethylester extrahiert; die vereinigten organischen Phasen werden mit Natrium-
sulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wird im Wasserstrahlvakuum eingeeengt, der
Rückstand (1,3 g) mit Diethylether digeriert und das kristallin angefallene Produkt
durch Absaugen isoliert.

20

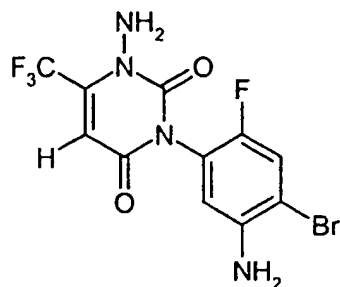
Man erhält 0,80 g (77,5% der Theorie) 1-Amino-3-(4-brom-2-fluor-5-nitro-phenyl)-
6-trifluormethyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion vom Schmelzpunkt 165°C.

¹H-NMR (DMSO-D₆, δ): 6,47 ppm (s).

25

Beispiele für Folgeumsetzungen / Herstellung von weiteren Zwischenprodukten bzw. Wirkstoffen:

Beispiel 4



5

1,0 g (2,4 mMol) 1-Amino-3-(4-brom-2-fluor-5-nitro-phenyl)-6-trifluormethyl-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion werden in 20 ml Essigsäure (enthaltend 10% Wasser) vorgelegt und bei 50°C mit 0,8 g (14 mMol) Eisen – aufgeteilt in 6 Portionen – portionsweise versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 Stunden bei 50°C gerührt und dann über Kieselgur / Sand abgesaugt. Das Filtrat wird mit Essigsäureethylester / Wasser geschüttelt, die organische Phase mit Wasser gewaschen und über Kieselgel abgesaugt. Das Filtrat wird im Wasserstrahlvakuum eingeeengt, der Rückstand mit Diisopropylether digeriert und das kristallin angefallene Produkt durch Absaugen isoliert.

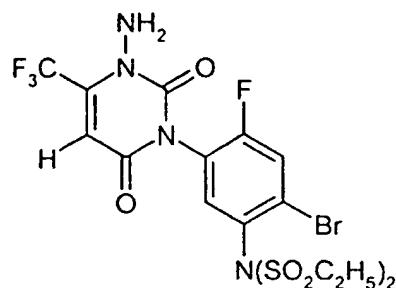
15

Man erhält 0,57 g (62% der Theorie) 1-Amino-3-(5-amino-4-brom-2-fluor-5-phenyl)-6-trifluormethyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion.

¹H-NMR (DMSO-D₆, δ): 6,36 ppm (s).

20

Beispiel 5

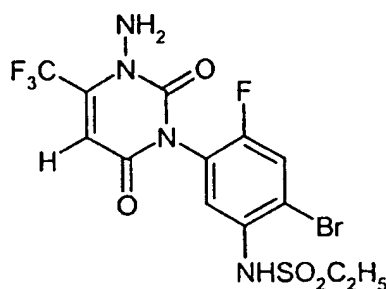


0,50 g (1,3 mMol) 1-Amino-3-(5-amino-4-brom-2-fluor-5-phenyl)-6-trifluormethyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion werden mit 0,3 g (3 mMol) Triethylamin und 20 ml Dichlormethan vorgelegt und bei 0°C mit einer Lösung von 0,25 g (2 mMol) Ethansulfonsäurechlorid in 5 ml Dichlormethan unter Rühren tropfenweise versetzt. Die Reaktionsmischung wird 4 Stunden bei 0°C gerührt. Nach Zugabe von weiteren 0,45 g Ethansulfonsäurechlorid wird die Reaktionsmischung weitere 18 Stunden bei Raumtemperatur (ca. 20°C) gerührt. Dann wird mit 1N-wässriger Salzsäure / Dichlormethan geschüttelt, die organische Phase mit 1N-Salzsäure gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wird im Wasserstrahlvakuum eingengt, der Rückstand mit Diisopropylether digeriert und das kristallin angefallene Produkt durch Absaugen isoliert.

Man erhält 0,56 g (76% der Theorie) 1-Amino-3-[5-(bis-ethylsulfonyl-amino)-4-brom-2-fluor-5-phenyl]-6-trifluormethyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion.

¹H-NMR (DMSO-D₆, δ): 6,44 ppm (s).

Beispiel 6



20

Eine Mischung aus 0,50 g (0,88 mMol) 1-Amino-3-[5-(bis-ethylsulfonyl-amino)-4-brom-2-fluor-5-phenyl]-6-trifluormethyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion werden mit 0,15 g (1 mMol) Natriumhydrogencarbonat, 50 ml Wasser und 50 ml Aceton wird 18 Stunden bei Raumtemperatur (ca. 20°C) und dann noch 4 Stunden bei 60°C gerührt. Anschließend wird das Aceton weitgehend im Wasserstrahlvakuum abdestilliert, der Rückstand mit Wasser auf etwa das doppelte Volumen verdünnt und durch Zugabe

25

von wässriger 1N-Salzsäure auf pH=1 eingestellt. Dann wird mit Essigsäureethylester geschüttelt, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Vom Filtrat wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck sorgfältig abdestilliert.

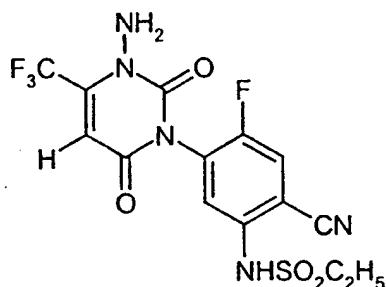
5

Man erhält 0,25 g (60% der Theorie) 1-Amino-3-[5-(ethylsulfonyl-amino)-4-brom-2-fluor-5-phenyl]-6-trifluormethyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , δ): 6,41 ppm (s).

10

Beispiel 7

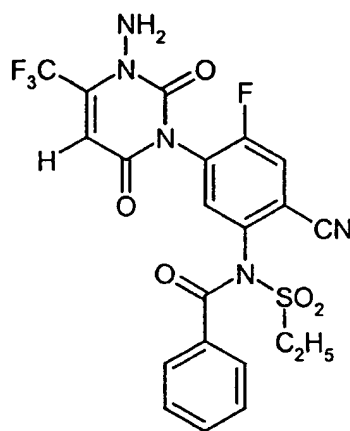


1,90 g (4,0 mMol) 1-Amino-3-[5-(ethylsulfonyl-amino)-4-brom-2-fluor-5-phenyl]-6-trifluormethyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion werden zusammen mit 0,43 g (4,8 mMol) Kupfer(I)-cyanid in 10 ml N-Methyl-pyrrolidon vorgelegt. Zum Entfernen restlichen Wassers werden bei 85°C bis 90°C (bei 2 mbar bis 4 mbar) 5 ml N-Methyl-pyrrolidon abdestilliert. Dann wird die Reaktionsmischung 270 Minuten auf 160°C bis 165°C erhitzt. Anschließend werden weitere 4 ml N-Methyl-pyrrolidon unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach Abkühlen auf 10°C bis 15°C werden 15 ml Essigsäureethylester sowie 1,0 g (6,2 mMol) Eisen(III)-chlorid in 5 ml Wasser und 0,5 ml konz. Salzsäure dazu gegeben und die Mischung wird 30 Minuten bei Raumtemperatur (ca. 20°C) gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase mit Essigsäureethylester nachextrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Vom Filtrat wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck sorgfältig abdestilliert.

25

Man erhält 1,15 g Rohprodukt, das nach HPLC (High Performance Liquid Chromatography) 87,3% 1-Amino-3-[4-cyano-5-(ethylsulfonyl-amino)-2-fluor-5-phenyl]-6-trifluormethyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion (60% der Theorie) enthält.

5

Beispiel 8

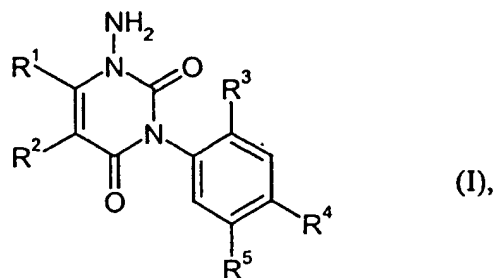
0,50 g (1 mMol) N-Benzoyl-N-[2-cyano-5-(2,6-dioxo-4-trifluormethyl-3,6-dihydro-
10 1(2H)-pyrimidinyl)-4-fluor-phenyl]-ethansulfonamid werden mit 0,12 g (1 mMol)
Natriumhydrogencarbonat und 0,5 g Natriumsulfat in 25 ml Methylenchlorid vorge-
legt und zu dieser Mischung werden nach 15-minütigem Rühren bei Raumtemperatur
(ca. 20°C) 0,12 g (0,5 mMol) 2-Aminooxysulfonyl-1,3,5-trimethyl-benzol (O-
Mesitylensulfonyl-hydroxylamin) unter Rühren gegeben. Die Reaktionsmischung
15 wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es werden dann weitere 0,12 g 2-
Aminooxysulfonyl-1,3,5-trimethyl-benzol dazu gegeben und die Mischung wird
weitere 30 Minuten gerührt. Die Zugabe von 2-Aminooxysulfonyl-1,3,5-trimethyl-
benzol und das 30-minütige Rühren werden noch zweimal wiederholt. Die Mischung
wird anschließend noch 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird sie auf
20 etwa die gleiche Volumenmenge 1N-Salzsäure gegossen und mit Essigsäureethyl-
ester zweimal extrahiert. Die organischen Extraktionslösungen werden vereinigt, mit
Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck
eingengt, der Rückstand mit Diethylether / Petrolether digeriert und das kristallin
angefallene Produkt durch Absaugen isoliert.

Man erhält 0,40 g (78% der Theorie) N-Benzoyl-N-[2-cyano-5-(3-amino-2,6-dioxo-4-trifluormethyl-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl)-4-fluor-phenyl]-ethansulfonamid.

5 LogP=2,82 (bei pH=2,3).

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 1-Amino-3-aryl-uracilen der Formel (I)



5

in welcher

R^1 für gegebenenfalls substituiertes Alkyl steht,

10 R^2 für Wasserstoff, Nitro, Cyano, Halogen oder gegebenenfalls substituiertes Alkyl steht,

R^3 für Wasserstoff, Nitro, Cyano oder Halogen steht,

15 R^4 für Wasserstoff, Nitro, Cyano, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, Hydroxy, Halogen oder jeweils gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Alkoxy oder Benzoyloxy steht, und

20 R^5 für Wasserstoff, Hydroxy, Mercapto, Amino, Hydroxyamino, Nitro, Cyano, Carboxy, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, Halogen, oder für eine der nachstehenden Gruppierungen

25 $-R^6$, $-Q-R^6$, $-NH-R^6$, $-NH-O-R^6$, $-NH-SO_2-R^6$, $-N(SO_2R^6)_2$, $-CQ^1-R^7$, $-CQ^1-Q^2-R^6$, $-CQ^1-NH-R^6$, $-Q^2-CQ^1-R^6$, $-Q^2-CQ^1-Q^2-R^6$, $-NH-CQ^1-R^6$, $-N(SO_2-R^6)(CQ^1-R^6)$, $-NH-CQ^1-Q^2-R^6$, $-Q^2-CQ^1-NH-R^6$

steht, worin

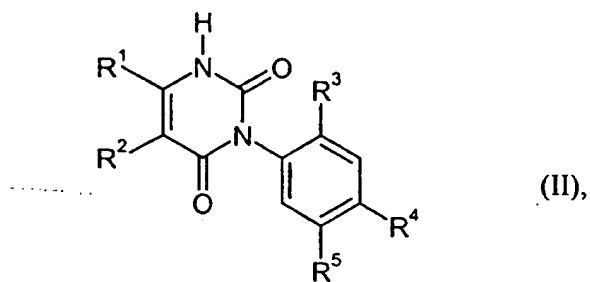
Q für O, S, SO oder SO₂ steht,

5 Q¹ und Q² unabhängig voneinander für O oder S stehen, und

R⁶ für jeweils gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Aryl, Arylalkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclylalkyl steht,

10

dadurch gekennzeichnet, dass man 3-Aryl-uracile der Formel (II)



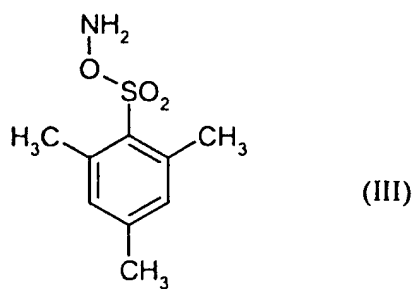
in welcher

15

R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die oben angegebene Bedeutung haben,

mit 2-Aminooxysulfonyl-1,3,5-trimethyl-benzol (O-Mesitylsulfonyl-hydroxylamin) der Formel (III)

20



gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionshilfsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels bei Temperaturen zwischen -50°C und 80°C umgesetzt.

- 5 2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Ausgangsstoffe Verbindungen der Formel (II) einsetzt, in welcher

R^1 für gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.

10

R^2 für Wasserstoff, Nitro, Cyano, Halogen oder gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht,

R^3 für Wasserstoff, Nitro, Cyano, Fluor, Chlor oder Brom steht,

15

R^4 für Wasserstoff, Nitro, Cyano, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, Hydroxy, Halogen, für jeweils gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, oder für gegebenenfalls durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Benzoyloxy steht und

20

R^5 für Wasserstoff, Hydroxy, Mercapto, Amino, Hydroxyamino, Nitro, Cyano, Carboxy, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, Halogen, oder für eine der nachstehenden Gruppierungen

25

-R⁶, -Q-R⁶, -NH-R⁶, -NH-O-R⁶, -NH-SO₂-R⁶, -N(SO₂R⁶)₂,
-CQ¹-R⁷, -CQ¹-Q²-R⁶, -CQ¹-NH-R⁶, -Q²-CQ¹-R⁶, -Q²-CQ¹-Q²-R⁶,
-NH-CQ¹-R⁶, -N(SO₂-R⁶)(CQ¹-R⁶), -NH-CQ¹-Q²-R⁶, -Q²-CQ¹-NH-R⁶
steht,

30

worin

Q für O, S, SO oder SO₂ steht,

Q¹ und Q² unabhängig voneinander für O oder S stehen, und

5

R⁶ für gegebenenfalls durch Cyano, Halogen, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkyl-carbonyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl oder C₁-C₄-Alkylamino-carbonyl substituiertes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen steht,

10

oder für jeweils gegebenenfalls durch Cyano, Carboxy, Halogen, C₁-C₄-Alkyl-carbonyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl oder C₁-C₄-Alkylamino-carbonyl substituiertes Alkenyl oder Alkinyl mit jeweils 2 bis 6 Kohlenstoffatomen steht,

15

oder für jeweils gegebenenfalls durch Cyano, Carboxy, Halogen, C₁-C₄-Alkyl-carbonyl oder C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl substituiertes Cycloalkyl oder Cycloalkylalkyl mit jeweils 3 bis 6 Kohlenstoffatomen in der Cycloalkylgruppe und gegebenenfalls 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil steht,

20

oder für jeweils gegebenenfalls einfach bis dreifach durch Hydroxy, Mercapto, Amino, Cyano, Carboxy, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkylthio, C₁-C₄-Alkylsulfinyl, C₁-C₄-Alkylsulfonyl, C₁-C₄-Alkylamino und/oder Dimethylamino substituiertes Aryl oder Arylalkyl mit jeweils 6 oder 10 Kohlenstoffatomen in der Arylgruppe und gegebenenfalls 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil steht,

25

30

5 oder für jeweils gegebenenfalls einfach bis dreifach durch Hydroxy, Mercapto, Amino, Cyano, Carboxy, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkylthio, C₁-C₄-Alkylsulfinyl, C₁-C₄-Alkylsulfonyl, C₁-C₄-Alkylamino und/oder Dimethylamino substituiertes Heterocyclyl oder Heterocyclylalkyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und 1 bis 3 Stickstoffatomen und/oder 1 oder 2 Sauerstoffatomen und/oder einem Schwefelatom in der Heterocyclylgruppe und gegebenenfalls 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil steht.

10

3. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Ausgangsstoffe Verbindungen der Formel (II) einsetzt, in welcher

15

R¹ für jeweils gegebenenfalls durch Fluor und/oder Chlor substituiertes Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl steht.

20 R² für Wasserstoff, Nitro, Cyano, Fluor, Chlor, Brom, oder für jeweils gegebenenfalls durch Fluor und/oder Chlor substituiertes Methyl oder Ethyl steht.

R³ für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht.

25 R⁴ für Wasserstoff, Nitro, Cyano, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, oder für jeweils gegebenenfalls durch Fluor und/oder Chlor substituiertes Methyl oder Methoxy steht und

30 R⁵ für Wasserstoff, Hydroxy, Mercapto, Amino, Hydroxyamino, Nitro, Cyano, Carboxy, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, Fluor, Chlor, Brom, Iod, oder für eine der nachstehenden Gruppierungen

-R⁶, -Q-R⁶, -NH-R⁶, -NH-O-R⁶, -NH-SO₂-R⁶, -N(SO₂R⁶)₂,
-CQ¹-R⁷, -CQ¹-Q²-R⁶, -CQ¹-NH-R⁶, -Q²-CQ¹-R⁶, -Q²-CQ¹-Q²-R⁶,
-NH-CQ¹-R⁶, -N(SO₂-R⁶)(CQ¹-R⁶), -NH-CQ¹-Q²-R⁶, -Q²-CQ¹-NH-R⁶
steht,

worin

Q für O, S, SO oder SO₂ steht,

Q¹ und Q² unabhängig voneinander für O oder S stehen, und

R⁶ für jeweils gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor,
Methoxy, Ethoxy, Methylthio, Ethylthio, Acetyl, Propionyl,
Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Methylaminocarbonyl oder
Ethylaminocarbonyl substituiertes Methyl, Ethyl, n- oder i-
Propyl, n-, i-, s- oder t-Butyl steht,

oder für jeweils gegebenenfalls durch Cyano, Carboxy, Fluor,
Chlor, Brom, Acetyl, Propionyl, n- oder i-Butyryl, Methoxy-
carbonyl, Ethoxycarbonyl, n- oder i-Propoxycarbonyl, Methyl-
aminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, n- oder i-Propylamino-
carbonyl substituiertes Propenyl, Butenyl, Propinyl oder
Butinyl steht,

oder für jeweils gegebenenfalls durch Cyano, Carboxy, Fluor,
Chlor, Brom, Acetyl, Propionyl, Methoxycarbonyl oder
Ethoxycarbonyl substituiertes Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclo-
pentyl, Cyclohexyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl,
Cyclopentylmethyl oder Cyclohexylmethyl steht,

oder für jeweils gegebenenfalls einfach bis dreifach durch Hydroxy, Mercapto, Amino, Cyano, Carboxy, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Methylthio, Ethylthio, Difluormethylthio, Trifluormethylthio, Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, Methylsulfonyl, Methylamino, Ethylamino und/oder Dimethylamino substituiertes Phenyl, Benzyl oder Phenylethyl steht,

oder für jeweils gegebenenfalls einfach oder zweifach durch Hydroxy, Mercapto, Amino, Cyano, Carboxy, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, n-, i-, s- oder t-Butyl, Difluormethyl, Dichlormethyl, Trifluormethyl, Trichlormethyl, Chlordifluormethyl, Fluordichlormethyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Methylthio, Ethylthio, Difluormethylthio, Trifluormethylthio, Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Methylamino, Ethylamino und/oder Dimethylamino substituiertes Heterocyclyl oder Heterocyclylalkyl aus der Reihe Oxiranyl, Oxetanyl, Furyl, Tetrahydrofuryl, Dioxolanyl, Thienyl, Tetrahydrothienyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Triazinyl, Pyrazolylmethyl, Furylmethyl, Thienylmethyl, Oxazolylmethyl, Isoxazolylmethyl, Thiazolylmethyl, Pyridinylmethyl, Pyrimidinylmethyl steht.

4. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Ausgangsstoffe Verbindungen der Formel (II) einsetzt, in welcher

R^1 für Trifluormethyl steht,

- R^2 für Wasserstoff, Chlor oder Methyl steht,
- R^3 für Fluor oder Chlor steht,
- R^4 für Cyano, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl steht und
- R^5 für Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Nitro, Cyano, Carboxy, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, Fluor, Chlor, Brom, oder für eine der nachstehenden Gruppierungen
- $-R^6$, $-Q-R^6$, $-N(SO_2R^6)_2$, $-CQ^1-R^7$, $-CQ^1-Q^2-R^6$, $-CQ^1-NH-R^6$, $-Q^2-CQ^1-R^6$,
 $-Q^2-CQ^1-Q^2-R^6$, $-N(SO_2-R^6)(CQ^1-R^6)$ steht,
- worin
- Q für O, S, SO oder SO_2 steht,
- Q^1 und Q^2 unabhängig voneinander für O oder S stehen, und
- R^6 für jeweils gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor, Methoxy, Ethoxy, Methylthio, Ethylthio, Acetyl, Propionyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Methylaminocarbonyl oder Ethylaminocarbonyl substituiertes Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl steht,
- oder für jeweils gegebenenfalls durch Cyano, Carboxy, Fluor, Chlor, Brom, Acetyl, Propionyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n- oder i-Propoxycarbonyl, Methylaminocarbonyl,

Ethylaminocarbonyl, n- oder i-Propylaminocarbonyl substituiertes Propenyl, Butenyl, Propinyl oder Butinyl steht,

5 oder für jeweils gegebenenfalls durch Cyano, Carboxy, Fluor, Chlor, Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl substituiertes Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl, Cyclopentylmethyl oder Cyclohexylmethyl steht,

10 oder für jeweils gegebenenfalls einfach bis dreifach durch Hydroxy, Mercapto, Amino, Cyano, Carboxy, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Methylthio, Ethylthio, Difluormethylthio, Trifluormethylthio, Methylsulfinyl, 15 Ethylsulfinyl oder Methylsulfonyl substituiertes Phenyl, Pyridin-2-yl, Pyridin-3-yl, Pyridin-4-yl, Thien-2-yl, Thien-3-yl oder Benzyl steht.

20 5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man als Ausgangsstoffe Verbindungen der Formel (II) einsetzt, in welchen

R^2 für Wasserstoff steht,

R^3 für Fluor steht und

25

R^4 für Cyano, Brom oder Trifluormethyl steht.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern 1al Application No

PCT/EP 01/00795

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D239/54

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 509 098 A (YAMASA SHOYU KK) 21 October 1992 (1992-10-21) page 5; examples ----	1-5
Y	EP 0 425 669 A (YAMASA SHOYU KK) 8 May 1991 (1991-05-08) page 4; examples ----	1-5
Y	WO 97 08170 A (FMC CORP) 6 March 1997 (1997-03-06) cited in the application example 5 ----	1-5
Y	US 5 661 108 A (MARAVETZ LESTER L ET AL) 26 August 1997 (1997-08-26) cited in the application example 11 -----	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 May 2001

Date of mailing of the international search report

28/05/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Frelon, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/00795

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0509098 A	21-10-1992	CA 2073464 A WO 9110432 A US 5334593 A	14-07-1991 25-07-1991 02-08-1994
EP 0425669 A	08-05-1991	DE 68920880 D WO 9001027 A US 5252576 A	09-03-1995 08-02-1990 12-10-1993
WO 9708170 A	06-03-1997	AU 6961896 A US 5753595 A	19-03-1997 19-05-1998
US 5661108 A	26-08-1997	WO 9818768 A AU 7665596 A	07-05-1998 22-05-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. nales Aktenzeichen

PCT/EP 01/00795

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D239/54

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 509 098 A (YAMASA SHOYU KK) 21. Oktober 1992 (1992-10-21) Seite 5; Beispiele	1-5
Y	EP 0 425 669 A (YAMASA SHOYU KK) 8. Mai 1991 (1991-05-08) Seite 4; Beispiele	1-5
Y	WO 97 08170 A (FMC CORP) 6. März 1997 (1997-03-06) in der Anmeldung erwähnt Beispiel 5	1-5
Y	US 5 661 108 A (MARAVETZ LESTER L ET AL) 26. August 1997 (1997-08-26) in der Anmeldung erwähnt Beispiel 11	1-5

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. Mai 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

28/05/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Frelon, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. Aktenzeichen

PCT/EP 01/00795

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0509098	A	21-10-1992	CA	2073464 A	14-07-1991
			WO	9110432 A	25-07-1991
			US	5334593 A	02-08-1994
EP 0425669	A	08-05-1991	DE	68920880 D	09-03-1995
			WO	9001027 A	08-02-1990
			US	5252576 A	12-10-1993
WO 9708170	A	06-03-1997	AU	6961896 A	19-03-1997
			US	5753595 A	19-05-1998
US 5661108	A	26-08-1997	WO	9818768 A	07-05-1998
			AU	7665596 A	22-05-1998